

Received: 2012.10.29
Accepted: 2013.04.23
Published: 2013.07.24

Farmakoterapia choroby Parkinsona: postęp czy regres?

Pharmacotherapy of Parkinson's disease: Progress or regress?

Karolina Pytka¹, Małgorzata Zygmunt², Barbara Filipek¹

¹ Katedra Farmakodynamiki Wydział Farmaceutyczny UJ CM Kraków

² Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych Katedry Farmakodynamiki Wydział Farmaceutyczny UJ CM Kraków

Streszczenie

Choroba Parkinsona (PD) jest przewlekłą, postępującą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), charakteryzującą się powolnym zanikiem neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej, prowadzącym do znacznego spadku poziomu dopaminy (DA) w prążkowiu. Obecnie stosowane leki, takie jak lewodopa (L-DOPA), amantadyna, agoniści receptorów dopaminowych (D) czy leki cholinolityczne nie są wystarczająco skuteczne, a przy tym nie likwidują przyczyn choroby. W wielu ośrodkach naukowych prowadzone są badania nad nowymi postaciami obecnie stosowanych leków (np. Duodopa, XP21279, IPX066), nowymi lekami ze znanych już grup (np. safinamid), lekami zmniejszającymi działania niepożądane po L-DOPIE (np. AFQ056, fipamezol) czy wreszcie związkami o nowym mechanizmie działania (np. PMY50028, antagoniści receptorów A2A). Wiele doniesień naukowych wskazuje na istotną rolę receptorów A2A w regulacji czynności ośrodkowego układu ruchowego, dlatego podjęto badania nad selektywnymi antagonistami tych receptorów (np. istradefyllina, preladenant, SYN115) i ich potencjalnym zastosowaniem w PD. Badania kliniczne antagonistów receptorów A2A, wykazały, że związki z tej grupy skracają czas okresów off, nie nasilając dyskinez u pacjentów z PD. Trwają także prace nad nowymi sposobami leczenia, np. terapia genowa. Przeprowadzane są próby zastosowania wektorów wirusowych AAV-2, które będą w stanie wprowadzać do komórek nerwowych wiele różnych genów, w tym gen dekarboksylazy glutaminianowej (GAD), neurturyny (NTN) czy dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych. Wyniki badań fazy I i II przemawiają za kliniczną skutecznością tej metody leczenia, lecz metoda ta wymaga dalszych badań. Przeprowadzona analiza potencjalnych przyszłych terapii choroby Parkinsona, sugeruje pewien postęp w tej dziedzinie.

Słowa kluczowe:

choroba Parkinsona • leki przeciwparkinsonowskie • antagoniści receptorów A2A • terapia genowa

Summary

Parkinson's disease (PD) is a chronic, progressive disease of the central nervous system (CNS), characterized by a slow loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra, leading to significant decrease in dopamine (DA) levels in the striatum. Currently used drugs, such as levodopa (L-DOPA), amantadine, dopamine agonists (D) or anticholinergic drugs, are not effective enough, and do not eliminate the causes of disease. Many research centers are conducting research on new forms of currently used drugs (e.g. Duodopa, XP21279, IPX066), new drugs of already known groups (e.g. safinamide), medicines that suppress side effects of L-DOPA (e.g. AFQ056, fipamezole), and, finally, compounds with a novel mechanism of action (e.g. PMY50028, A2A receptor antagonists). A lot of scientific reports indicate an important role of A2A receptors in the regulation of the central movement system, so a new group of compounds – selective antagonists of A2A receptors (e.g. istradefylline, preladenant, SYN115) – has been developed

	and their potential use in PD has been examined. Clinical studies of A2A receptor antagonists have shown that this group of compounds can shorten off periods and at the same time they do not worsen dyskinesias in patients with PD. Moreover, there is ongoing research on new forms of treatment, such as gene therapy. Attempts to apply the viral vector AAV-2, which will be able to infect neurons with a variety of genes, including the gene of glutamate decarboxylase (GAD), neurturin (NTN), or aromatic L-amino acid decarboxylase, are currently being carried out. The results of phase I and II clinical studies showed some efficacy of this form of treatment, but the method requires further studies. An analysis of potential future therapies of Parkinson's disease suggests that some progress in this field has been made.
Keywords:	Parkinson's disease • antiparkinsonian drugs • A2A receptor antagonists • gene therapy
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1059684
Word count:	3553
Tables:	1
Figures:	–
References:	57

Adres autorki: dr n. farm. Karolina Pytka, Katedra Farmakodynamiki Wydział Farmaceutyczny UJ CM ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: karolina.pytka@uj.edu.pl

Wykaz skrótów: **AAD** – inhibitory dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów, **6-OHDA** – 6-hydroksydopamina (6-hydroxydopamine), **AAV** – wirus towarzyszący adenowirusom (adeno-associated virus), **AC** – cyklaza adenylowa (adenyl cyclase), **ACh** – acetylocholina, **BDNF** – neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor), **cAMP** – 3',5'-cykliczny adenozymonofosforan (cyclic 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate), **CCK** – cholecystokina, **COMT** – katecholo-O-metylotransferaza, **D** – receptor dopaminowy, **DA** – dopamina, **DAT** – transporter dopaminy, **GABA** – kwas γ-aminomasłowy, **GAD** – dekarboksylaza glutaminianowa (glutamic acid decarboxylase), **GDNF** – neurotropowy czynnik pochodzący z linii komórek glijowych (glial-derived neurotrophic factor), **HCRT** – preprohipokretyna, **L-DOPA** – lewodopa, **LNAA** – szlak wielkocząsteczkowych aminokwasów obojętnych (large neutral amino acid, LNA), **MAO** – monoaminooksydaza (monoaminoxidase), **MPP+** – 1-metylo-4-fenylpirydyna (1-methyl-4-phenylpyridinium), **MPTP** – 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine), **MTHFR** – reduktaza metylenotetrahydrofolianowa, **NTN** – neurturyna, **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy, p.o. – podanie doustne, **PD** – choroba Parkinsona (Parkinson's disease), **s.c.** – podanie podskórne.

WPROWADZENIE

Choroba Parkinsona (Parkinson's disease – PD), zwana również drżączką porażną (paralysis agitans) jest przewlekłą, postępującą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), charakteryzującą się powolnym zanikiem komórek nerwowych w niektórych obszarach mózgu. Nazwa choroby pochodzi od londyńskiego lekarza Jamesa Parkinsona, który na początku XIX w. jako pierwszy rozpoznał i opisał jej objawy, do których należą: spowolnienie ruchowe (bradykineza), sztywność mięśniowa i drżenie. Przyczyną obserwowanych w PD symptomów jest zanik neuronów dopaminergicznych istoty czarnej, który w konsekwencji powoduje spadek stężenia dopaminy (DA) w prążkowiu. Objawy kliniczne pojawiają się, gdy zniszczeniu ulegnie prawie 60% neuronów dopaminergicznych, a stężenie dopaminy w prążkowie spadnie do około 20%. Zwyródnienie neuronów jest szczególnie widoczne w rejonie brzusznej części zbitiej istoty czarnej i miejscu sinawym, gdzie w znacznej

liczbie uszkodzonych neuronów obserwuje się wtręty eozynofilne, zwane ciałami Lewy'ego.

W OUN DA działa za pośrednictwem pięciu rodzajów receptorów dopaminowych, należących do dwóch rodzin: D1 i D2. Do rodziny D1 zalicza się receptory D1 i D5, które stymulują wytwarzanie cyklicznego AMP (cAMP, 3',5'-cykliczny adenozymonofosforan). Z kolei receptory D2, D3 i D4, należące do rodziny D2, zmniejszają aktywność cyklicznej adenylowej (adenyl cyclase, AC) i wpływają na prądy K⁺ i Ca²⁺ [34]. W prążkowie występują głównie neurony wykazujące ekspresję receptorów D1 i D2 oraz neurony wykorzystujące jako przekaźnik acetylocholinę (ACh) [26]. Część zbita istoty czarnej dostarcza inervacji dopaminergicznej do prążkowie, skąd sygnał przekazywany jest z udziałem dwóch szlaków: bezpośredniego i pośredniego. Szlak bezpośredni, wykorzystujący hamujące przekaźniki: kwas γ-aminomasłowy – GABA i substancję P, biegnie do istoty czarnej siatkowatej i gałki bladej przysiódkowej, skąd neurony wysyłają włókna do jąder wzgórze, które odhamowa-

ne pobudzają korę ruchową, przedruchową i dodatkową korę ruchową. W szlaku pośrednim, neurony prążkowania wysyłają aksony do gałki bladej bocznej, gdzie uwalniają GABA i enkefalinę, a następnie za pomocą włókien GABA-ergicznych przekazują informację do jądra niskowzgórzowego. Odhamowane jądro niskowzgórzowe wysyła pobudzające włókna glutaminianergiczne do siatkowatej części istoty czarnej i gałki bladej przysiodkowej, które hamują jądra wzgórza [1]. Podsumowując, szlak bezpośredni ułatwia czynności ruchowe, a pośredni hamuje je. Neurony prążkowania tworzące szlak bezpośredni wykazują ekspresję pobudzającego receptora D1, a tworzące szlak pośredni hamującego D2 [26]. W warunkach prawidłowych dominuje aktywność szlaku bezpośredniego. Zniszczenie neuronów dopaminergicznych istoty czarnej w PD powoduje spadek aktywności tego szlaku, natomiast wzrost aktywności szlaku pośredniego. W efekcie obserwuje się znaczące zwiększenie liczby bodźców hamujących z gałki bladej przysiodkowej i części siatkowatej istoty czarnej do wzgórza oraz zmniejszenie pobudzenia kory ruchowej, co może tłumaczyć bradykinezę.

Etiologia PD nadal nie została poznana, prawdopodobnie wiąże się z udziałem toksyn środowiskowych, stresu oksydacyjnego, wolnych rodników, a także czynników genetycznych. Dotychczas opisano 11 typów rodzinnego parkinsonizmu, a wśród nich jako pierwszą zidentyfikowano mutację genu α -synukleiny (PARK1) w chromosomie 4. Łącznie opisano sześć mutacji będących przyczyną rodzinnej postaci choroby Parkinsona.

FARMAKOTERAPIA CHOROBY PARKINSONA

Leki obecnie stosowane w leczeniu PD, można najogólniej podzielić na pięć grup, tj. leki zwiększające wytwarzanie DA (lewodopa), zwiększające uwalnianie DA (amantadyna), hamujące metabolizm DA (selegilina, rasagilina, entakapon), pobudzające receptory dopaminergiczne (pergolid, bromokryptyna, lizuryd, piribedyl, pramipeksol, ropinirol, rotygotyna, apomorfina) i leki cholinolityczne (trihexyfenidyl, biperiden, pridinol).

Leki zwiększające wytwarzanie DA

Głównym przedstawicielem tej grupy leków jest prekursor metaboliczny DA – lewodopa (L-3,4-dihydroksyfenyloalanina, L-DOPA). Lewodopa od prawie 40 lat zajmuje poczesne miejsce w terapii choroby Parkinsona i do dzisiaj jest tzw. złotym standardem leczenia chorych z tym schorzeniem. W mózgu, w wyniku dekarboksylacji, jest przekształcana do 3,4-dihydroksyfenyloetyloaminy (zwanej też 3-hydroksytyraminą) czyli dopaminy, której deficyt jest głównym zaburzeniem leżącym u podstaw PD. W praktyce najczęściej podaje się lewodopę z inhibitorami dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów (AAD), takimi jak benserazyd lub karbidopa, dzięki którym lek nie jest metabolizowany na obwodzie i większe jego stężenia docierają do OUN. Terapia lewodopą wpływa zazwyczaj na wszystkie objawy PD, a zwłaszcza na sztywność mięśniową i bradykinezę.

Farmakoterapia lewodopą jest stosunkowo łatwa we wczesnym okresie choroby, ale w bardziej zaawansowanym stadium, w związku ze zmienną farmakokinetyką, postępującym zanikiem neuronów dopaminergicznych i zmianami w reaktywności receptorów, sprawia wiele trudności. Powszechnym problemem podczas terapii lewodopą jest rozwój zjawiska określanego jako objaw wyczerpywania (wearing off) – każda dawka leku poprawia stan ruchowy pacjenta przez jakiś czas, ale sztywność i akineza powracają gwałtownie pod koniec odstępu czasowego między poszczególnymi dawkami. Rozwiązaniem w takiej sytuacji może być zwiększenie dawki i częstości podawania leku, jednak zabieg często doprowadza do wystąpienia dyskinez (nadmiernych i nieprawidłowych ruchów mimowolnych). Prawdopodobnie u podstaw tego procesu leży postępujący proces neurodegeneracji presynaptycznej części układu nigrostriatalnego i co za tym idzie niemożność buforowania (gromadzenia i wydzielania w odpowiednich ilościach w zależności od pory dnia i potrzeb, tzn. tonicznie i fazowo) nadmiaru DA powstałej z L-DOPY przez neurony dopaminergiczne, mające swe źródło w istocie czarnej. Najprawdopodobniej funkcje te w późniejszym okresie choroby przejmują układ serotoninergergiczny, który przekształca lewodopę do DA na bieżąco. Możliwe, że jest to powodem krótszego czasu działania leku (wearing off) i nadmiernego pobudzania receptorów postsynaptycznych u szczytu dawki, co skutkuje dyskinezami pływającymi. W późniejszych okresach choroby mogą się także pojawić gwałtowne fluktuacje między stanami wyłączenia, kiedy lek nie działa, a stanami włączania z towarzyszącymi silnymi dyskinezami (on/off phenomenon). Do innych działań niepożądanych w czasie terapii lewodopą zaliczyć można: nudności, wymioty, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie ortostatyczne i epizody psychiczne.

L-DOPA po podaniu doustnym (p.o.) jest wchłaniana w wyniku aktywnego transportu (szlak wielkocząsteczkowych aminokwasów obojętnych – large neutral aminoacid, LNAA) razem z innymi aminokwasami w jelicie cienkim. Nie dziwi zatem, że ten odcinek przewodu pokarmowego jest miejscem newralgicznym z punktu widzenia działania terapeutycznego lewodopy. W jelicie cienkim może dochodzić do wahań absorpcji L-DOPY związanych z konkurencyjnym wchłanianiem fenyloalaniny, leucyny i waniliny, pochodzących z białka pokarmowego, a także spowolnieniem perystaltyki, co może zmniejszać przyswajalność leku [8,52].

Leczenie zaawansowanej postaci PD, w której występują częste fluktuacje ruchowe i dyskinezy, za pomocą konwencjonalnej terapii lewodopą p.o. jest często niemożliwe. U tych chorych, w ostatnich latach opracowano kilka metod postępowania, tj.:

- podskórne (s.c.) wlewy apomorfiny,
- zabiegi głębokiej stymulacji mózgu,
- IPX066 (kapsułka zawierająca lewodopę i karbidopę o zmodyfikowanym uwalnianiu, pozwalająca na utrzymanie stałego stężenia leków),
- XP21279 (prolek o przedłużonym uwalnianiu, przekształcany w organizmie do L-DOPY),

- dojelitowe wlewy L-DOPY (Duodopa; wodny żel zawierający 20 mg/ml lewodopy i 5 mg/l karbidopy).

IPX066, zawierający lewodopę i karbidopę w kapsułce o przedłużonym uwalnianiu był porównywany z lekiem o tym samym składzie, ale natychmiastowym uwalnianiu u pacjentów z zaawansowaną PD. Krzyżowe, otwarte badania na 27 pacjentach wykazały, że mimo rzadszego dawkowania, chorzy przyjmujący postać o przedłużonym uwalnianiu doświadczali krótszych okresów off [18]. Podobne wyniki uzyskano w podwójnie zaślepionych badaniach trzeciej fazy badań klinicznych z IPX066. Postać o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do tej o natychmiastowym uwalnianiu, wydłużała czas trwania okresów o około 1,1 godziny, nie wpływając przy tym na występowanie dyskinez [17].

Kolejną postacią o przedłużonym uwalnianiu jest XP21279, który w organizmie ulega przekształceniu do lewodopy. Jako prolek, XP21279 jest aktywnie transportowany za pośrednictwem szlaków odżywczych dużej pojemności, umiejscowionych w całym dolnym odcinku przewodu pokarmowego. Dzięki temu możliwy jest dłuższy czas absorpcji niż samej lewodopy, która może być wchłaniana jedynie na krótkim odcinku jelita cienkiego. Badania wykazały, że XP21279, dzięki zwiększonemu wchłanianiu lewodopy, a w konsekwencji większym jej stężeniem we krwi, pozwala osiągnąć lepszą kontrolę u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi [27].

Dojelitowe wlewy L-DOPY (Duodopa) to kolejna możliwość leczenia chorych z zaawansowaną PD. Duodopa podawana jest przez zewnętrzny zgłębnik założony przez powłoki skórne brzucha. Metoda ta okazała się bardzo skuteczna w redukcji czasu wyłączania i zmniejszaniu liczby dyskinez. System Duodopa może być z powodzeniem stosowany u chorych, u których niemożliwe jest leczenie neurochirurgiczne, bowiem skuteczność tych dwóch metod jest porównywalna. Wadą dojelitowych wlewów L-DOPY są awarie systemu zgłębnika, wielkość pompy i ciężar [53].

Podjęmowano również próby leczenia pacjentów z PD transdermalnymi plastrami zawierającymi ester etylowy L-DOPY, ale w związku z występowaniem poważnych podrażnień skóry, próbę zakończono [20].

Leki zwiększające uwalnianie DA

Do leków zwiększających uwalnianie DA z części neuronalnej dopaminergicznych zakończeń nerwowych należy związek, który znajduje także zastosowanie w leczeniu grypy typu A – amantadyna. Amantadyna wzmacnia przewodnictwo dopaminergiczne w prążkowie, a ponadto wykazuje właściwości antycholinergiczne i blokuje receptory NMDA. Skojarzenie tych trzech mechanizmów działania warunkuje umiarkowaną skuteczność przeciwparkinsonowską i dzięki temu lek znalazł zastosowanie w początkowej fazie PD. Amantadyna zmniejsza hipokinezę, lecz słabiej wpływa na zwiększone napięcie

mięśni i drżenie. Zastosowanie amantadyny pozwala obniżyć dawki lewodopy, co zmniejsza działania niepożądane. Ponadto amantadyna może być stosowana jako leczenie wspomagające u chorych zażywających L-DOPE, u których występują zależne od dawki fluktuacje i dyskinezy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: pobudzenie psychomotoryczne, bezsenność, omamy, halucynacje, drgawki, obrzęki i utrudnienia koncentracji.

Leki hamujące metabolizm DA

Katecholo-O-metylotransferaza (COMT) to enzym występujący w neuronach układu współczulnego, w OUN oraz wielu tkankach na obwodzie, który jest odpowiedzialny zarówno za metabolizm L-DOPY, jak i DA. Zastosowanie lewodopy z inhibitorem AAD zmniejsza tworzenie DA, ale powiększa frakcję L-DOPY metylowaną przez COMT. Entakapon, odwracalny inhibitor COMT, zapobiega rozkładowi L-DOPY w tkankach obwodowych, zwiększa jej stężenie we krwi, a co za tym idzie przenikanie do OUN. W leczeniu PD entakapon stosowany jest w połączeniu z lewodopą i karbidopą.

Monoaminooksydaza (MAO) jest enzymem występującym w wielu tkankach ustroju. Występuje w dwóch postaciach: MAO-A i MAO-B. Izoenzym MAO-B dominuje w prążkowie i odpowiada za większość metabolizmu DA w mózgowiu. Do selektywnych inhibitorów MAO-B zaliczane są selegilina i rasagilina. Selegilina spowalnia rozpad DA, dlatego też znalazła zastosowanie w objawowym leczeniu PD, jednak korzyści z jej stosowania są umiarkowane. Rasagilina jest lekiem nowszym i w porównaniu z selegiliną wykazuje 5-15-krotnie silniejsze działanie hamujące MAO-B [57]. Zaletą rasagiliny jest możliwość stosowania jeden raz dziennie, a także wygodne rozpoczęcie leczenia – pełna dawka może być podawana od początku, bez konieczności stopniowego jej zwiększania. Wykazano ponadto, że lek jest dobrze tolerowany, a profil jego działań niepożądanych znajduje się na poziomie placebo [42]. Badania dowiodły, że rasagilina ma także pewne właściwości neuroprotektoryjne [56]. Rasagilina stosowana w monoterapii poprawia sprawność ruchową chorych, a włączenie jej u chorych z nasilonymi, zależnymi od lewodopy fluktuacjami ruchowymi dodatkowo skraca czas trwania okresów off [6]. Lek może być zatem stosowany zarówno w monoterapii wczesnej PD, jak i w zaawansowanym stadium choroby w połączeniu z L-DOPĄ.

Kolejnym potencjalnym lekiem z tej grupy może być safinamid, który poprzez inhibicję MAO-B i zahamowanie uwalniania glutaminianu, może przynieść pewne korzyści u pacjentów z PD [5]. Badania dowiodły, że safinamid w porównaniu z placebo wydłuża czas trwania okresów on, nie nasilając dyskinez u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi, przyjmujących lewodopę [33]. Trzecia faza badań klinicznych z safinamidem potwierdziła, że związek może być stosowany jako terapia łączona z agonistami receptorów dopaminowych we wczesnym etapie PD, u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi [48].

Niedawno odkryto, że ogólnoustrojowa dekarboksylacja lewodopy odgrywa ważną rolę w jej rozkładzie. Dowiedziano, że ciągłe, ogólnoustrojowe podanie karbidopy (AAD) pozwala ominąć efekt pierwszego przejścia L-DOPY i tym samym zwiększyć jej niską biodostępność [16]. Obecnie trwają badania nad ND0611 – fizjologicznym roztworem karbidopy, który można podawać s.c. Podwójnie zaślepię, krzyżowe badania kliniczne II fazy u 24 chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona wykazały, że podanie ND0611 wraz ze standardowo stosowanymi preparatami (Sinemet® o natychmiastowym uwalnianiu, Sinemet®-CR o przedłużonym uwalnianiu – preparaty zawierające karbidopę i lewodopę oraz Stalevo® – preparat zawierający karbidopę, lewodopę i entakapon) istotnie zwiększa stężenie L-DOPY w surowicy [30]. Zatem ND0611 może znacząco poprawić farmakokinetykę L-DOPY i tym samym zwiększyć kontrolę nad fluktuacjami ruchowymi.

Leki pobudzające receptory dopaminergiczne

Agonistów receptorów dopaminowych (D) odkryto w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku. Leki z tej grupy miały zmniejszać występowanie i nasilenie powikłań ruchowych, wynikających z długoletniego stosowania lewodopy (fluktuacje ruchowe czy dyskinezy) u pacjentów z zaawansowaną PD. Pierwszym wprowadzonym na rynek agonistą receptorów dopaminowych była bromokryptyna, następnie pojawiły się pergolid, lizuryd i nowsze ropinirol, pramipeksol i rotygotyna. Leki te mają pewne zalety w porównaniu z lewodopą. Aktywność agonistów receptorów dopaminowych nie jest uzależniona od ich enzymatycznej konwersji, a działanie nie zależy od wydolności funkcjonalnej neuronów nigrostratialnych, bowiem wpływają one bezpośrednio na receptory D. Warto podkreślić, że większość leków z tej grupy wykazuje dłuższe działanie niż L-DOPA (8-24 godzin), mogą być przydatne w zwalczaniu zależnych od dawki fluktuacji ruchowych. Co więcej, agoniści receptorów dopaminowych mogą prawdopodobnie mieć działanie neuroprotekcyjne [47].

Agonistów receptorów D można podzielić na dwie główne grupy, tj. grupę ergotaminowych agonistów receptorów D, czyli pochodne alkaloidów sporyszu (bromokryptyna, pergolid, lizurid) i grupę nieergotaminowych agonistów receptorów D (apomorfina, piribedyl, ropinirol, pramipeksol, rotygotyna). Pochodne alkaloidów sporyszu wykazują podobne działanie terapeutyczne i efekty niepożądane. Leki z tej grupy mają duże powinowactwo do receptorów D2, ale także (w różnym stopniu) do D1 i receptorów serotoninowych. W początkowym etapie terapii pochodne alkaloidów sporyszu mogą powodować nudności, zmęczenie i przewlekłą hipotensję, dlatego leczenie powinno się rozpoczynać od niskich dawek, stopniowo (tygodnie, miesiące) dochodząc do dawek terapeutycznych. Bromokryptyna, pergolid i lizurid ze względu na zwiększone ryzyko zwołknienia opłucnej i płuc, a także zwołknienia oraz wady zastawek serca, są obecnie stosowane jako leki drugiego rzutu.

Do starszej generacji leków nienależących do pochodnych sporyszu zalicza się apomorfina. Lek ten słabo wchłania się p.o. i może uszkadzać nerki, dlatego stosowany jest doraźnie w postaci iniekcji s.c. Apomorfina ma duże powinowactwo do receptorów D4, umiarkowane do D2, D3 i D5 oraz adrenergicznych, natomiast niskie do D1. Apomorfina należy do leków „ratunkowych”, stosowanych doraźnie do okresowego leczenia epizodów wyłączenia u pacjentów z fluktuacjami po L-DOPIE. Nowsze leki z tej grupy, tj. pramipeksol, ropinirol i piribedyl są bardziej selektywne względem receptorów D2 i D3. Nie powodują też charakterystycznych dla starszej generacji działań niepożądanych, dlatego mogą być wdrażane w szybszym tempie, a osiągnięcie dawek terapeutycznych jest możliwe już po upływie tygodnia. Pramipeksol i ropinirol zazwyczaj powodują mniej nasilone zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ale mogą wywołać nudności i senność. Pramipeksol i ropinirol cechują się dobrą tolerancją i coraz częściej są zalecane w początkowym okresie leczenia PD, a nie tylko jako dodatek do „złotego standardu” – lewodopy. Kolejnym lekiem z grupy nienależących do pochodnych sporyszu jest rotygotyna, która ma powinowactwo do receptorów D1-5, w tym największe do D3, a także serotoninowych 5-HT1A. Lek ten stosowany jest w postaci silikonowych plastrów przyklejanych na skórę, co pozwala na utrzymanie względnie stałego jej stężenia we krwi. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są mdłości, senność, zawroty głowy oraz odczyny w miejscu podania, takie jak podrażnienie i pieczenie skóry. Rozygotyna może być stosowana w monoterapii we wczesnej fazie choroby lub w połączeniu z lewodopą w późnym stadium PD [4].

Leki cholinolityczne

Leki z tej grupy były bardzo szeroko wykorzystywane w terapii PD przed odkryciem lewodopy. Obecnie zastosowanie w terapii PD znajdują głównie trzy z nich, działające jako antagoniści receptorów muskarynowych: triheksyfenidyl, biperiden i pridinol. Leki te wykazują umiarkowaną aktywność przeciwparkinsonowską, która jest wykorzystywana w początkowym stadium choroby. Są skuteczne w zwalczaniu drżenia i ślinienia, natomiast słabo zwalczają sztywność, spowolnienie ruchowe i zaburzenia równowagi. Działania niepożądane triheksyfenidylu, biperidenu i pridinolu wynikają z właściwości antycholinergicznych i są to przeważnie sedacja i stany splątania, ale mogą też wystąpić zaparcia, zatrzymanie moczu oraz zaburzenia widzenia. Leki cholinolityczne znajdują zastosowanie głównie w leczeniu parkinsonizmu polekowego, a także u młodych pacjentów, u których drżenie jest dużym problemem, a zastosowanie tradycyjnych leków jest niewystarczające [9].

NOWE STRATEGIE TERAPII PD

Wszystkie wymienione dotychczas leki działają jedynie objawowo i nie wpływają znacząco na postęp choroby. Niestety, nie znaleziono jak dotąd skutecznej terapii, która przeciwdziałałaby postępującemu obumieraniu neuronów dopaminergicznych istoty czarnej. Co

prawda udowodniono, że za śmierć neuronów mogą być odpowiedzialne niezidentyfikowane neurotoksyny, działające podobnie do MPTP (1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna) czy 6-OHDA (6-hydroksydopamina), a także sama DA, ale mechanizm ich toksycznego działania nie został wyjaśniony [11,37]. W związku z tym nadal trwają poszukiwania leków, które likwidowałyby przyczynę choroby, były skuteczne w zwalczaniu jej objawów, a także nie wykazywały działań niepożądanych.

Antagoniści receptorów adenozynowych A2A

Receptory adenozynowe (A1, A2A, A2B i A3) należą do receptorów metabotropowych sprzężonych z białkiem G, które można znaleźć niemal w całym OUN (tab. 1). Receptory adenozynowe są związane z błonami komórkowymi neuronów, komórek glejowych i komórek śródbłonki naczyń krwionośnych. Główną cechą przekazu sygnału za pośrednictwem receptorów adenozynowych jest wpływ na tworzenie cAMP, przy czym stymulacja A1 i A3 powoduje zahamowanie AC, natomiast A2A i A2B aktywuje AC. Pobudzenie receptorów A1 i A2A wymaga mniejszych stężeń adenozyny (0,3–20 nM), w porównaniu do receptorów A2B i A3 (powyżej 1 μM). W warunkach fizjologicznych stężenie pozakomórkowej adenozyny waha się w granicach 0,3–1000 nM, zatem nie jest możliwe pobudzenie receptorów A2B i A3. Dowiedziono, że stężenia adenozyny powyżej 1 μM mogą wystąpić w niedotlenieniu tkanek [43].

Udowodniono, że adenozyna uczestniczy w regulacji transmisji sygnałów w układzie pozapiramidowym [10]. Badania wykazały, że za pośrednictwem receptorów A2A dochodzi do antagonistycznej interakcji między adenozyną i DA. Co więcej, wspomniane receptory mogą oddziaływać na wydolność ruchową niezależnie od receptorów D2 [44]. Wykazano, że aktywacja receptorów A2A u zwierząt powoduje sedację, katalępsję, a także hamuje następstwa ruchowe w wyniku pobudzenia receptorów D i zmniejsza powinowactwo odpowiednich agonistów do receptorów D2 [22]. Ponadto receptory A2A modulują transmisję GABA-ergiczną w prążkowiu i gałce bladej (aktywacja w prążkowiu hamuje wydzielanie GABA, a w gałce bladej wzmacnia transmisję GABA-ergiczną) [23,36,50]. Presynaptyczne receptory A2A biorą także udział w regulacji uwalniania glutaminy i Ach [35,41].

Wiele doniesień wskazuje na istotną rolę receptorów A2A w regulacji czynności ośrodkowego układu ruchowego, dlatego podjęto badania nad selektywnymi antagonistami tych receptorów (np. istradefyllina, preladenant, SYN115) i ich potencjalnym zastosowaniem w chorobie Parkinsona. W badaniach przedklinicznych wykazano, że antagoniści receptorów A2A łagodzą objawy PD w różnych modelach zwierzęcych [7], a podanie ich łącznie z L-DOPĄ, powoduje wzrost uwalniania DA w prążkowiu [12]. Dowiedziono, że istradefyllina zmniejsza pozapiramidowe zaburzenia ruchowe u małp, wywoływane przez MPTP [14,25]. Ponadto jej podanie może mieć działanie neuroprotektoryjne [40]. Co więcej, późniejsze badania kliniczne wykazały, że zastosowanie istradefylliny łącznie z L-DOPĄ zwiększa okres półtrwania leku o średnio 47 minut, nie powodując przy tym objawów toksycznych [2]. Badania u pacjentów z chorobą Parkinsona wykazały, że istradefyllina podana doustnie była dobrze tolerowana i zmniejszała czas trwania okresów off [19]. Obecnie nadal trwają badania kliniczne nad istradefylliną, której skuteczność terapeutyczna wydaje się nie większa niż innych dotychczas stosowanych leków w PD. Warto jednak podkreślić, że jest bardzo dobrze tolerowana i być może mogłaby znaleźć zastosowanie w terapii skojarzonej z lewodopą u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi [38]. Trwają także badania nad innymi antagonistami receptorów A2A [15,54], do których należy preladenant. Badania przedkliniczne wykazały dużą skuteczność związku w odwracaniu zaburzeń ruchowych u zwierząt. Badania kliniczne u pacjentów z PD udowodniły, że preladenant był dobrze tolerowany, skracał okresy off, wydłużał on, a przy tym nie nasilał dyskinez [45].

Inne potencjalne leki

PMY50028 jest doustnym czynnikiem neurotroficznym, który łatwo przekracza barierę krew-mózg (blood-brain barrier, BBB). Eksperymenty *in vitro* udowodniły, że podany przed lub po MPP+ w obrębie śródmózgowych neuronów, istotnie skraca i odwraca zanik oraz utratę komórek, w zakresie podobnym do mieszaniny neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) i neurotroficznego czynnika pochodzącego z linii komórek glejowych (GDNF) [55]. Podobnie u myszy otrzymujących MPTP (toksyna wybiórczo uszkadzająca ośrodkowy układ dopaminergiczny), podanie PMY50028 przez 60 dni zredukowało utratę neuronów w substancji czarnej,

Tabela 1. Podział receptorów adenozynowych, ich lokalizacja i główne szlaki sygnalizacyjne.

Receptor	Główny szlak sygnalizacyjny	Główna lokalizacja w OUN
A ₁	G _{i/o} (↓cAMP)	kora mózgowa, hipokamp, mózdzek, jądra wzgórze, prążkowie
A _{2A}	G _s (↑cAMP)	prążkowie, jądro półleżące, wzgórki węchowate, kora mózgowa, hipokamp
A _{2B}		niewiele w mózgu: wyniosłość przyśrodkowa, przysadka, podwzgórze, kora mózgowa, prążkowie
A ₃	G _{i/o} (↓cAMP)	niewiele w mózgu: wyniosłość przyśrodkowa, przysadka kora mózgowa, prążkowie

zhamowało zmniejszenie ilości transportera dopaminy (DAT), a także spowodowało zwiększenie poziomu BDNF i GDNF [55]. Obecnie trwają badania II fazy nad PMY50028 i jego zastosowaniem u pacjentów z wczesną PD [39].

Trwają badania nad AFQ056 (selektywnym antagonistą receptorów glutamatergicznych 5 (mGluR5)) i fipamezolem (selektywnym antagonistą receptorów adrenergicznych $\alpha 2$). Oba związki zmniejszały dyskinezy po lewodopie u zwierząt laboratoryjnych bez pogorszenia efektu antyparkinsonowskiego [13,46]. Wyniki badań klinicznych u pacjentów z PD, wykazały pewną skuteczność obu związków w zwalczaniu dyskinez [3,28].

FARMAKOGENETYKA A LECZENIE PD

Coraz częściej jako element determinujący wynik leczenia wymienia się czynnik genetyczny [49,51]. Głównym celem farmakogenetyki jest indywidualizacja leczenia, polegająca na zwiększaniu skuteczności terapii przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka działań niepożądanych. Zastosowanie farmakogenetyki w leczeniu chorych, u których występują choroby psychiczne i neurologiczne z roku na rok zyskuje zwolenników. Jednym z lepiej opisanych zastosowań farmakogenetyki w schorzeniach układu pozapiramidowego jest terapia chorych z PD [51]. Próby indywidualizacji leczenia PD odnoszą się do skuteczności stosowanych preparatów L-DOPA, ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Dotychczas przeprowadzono badania z uwzględnieniem polimorfizmu genów receptorów dopaminowych (DRD1-DRD5), DAT, COMT, reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR), a także MAO-B, cytochromu P450 2D6 (CYP2D6), preprohipokretyny (HCRT) oraz cholecystokininy (CCK) [24].

Obecnie trwają badania nad wektorami wirusowymi AAV-2, pochodzącymi od adenowirusa (adeno-associated virus - AAV), które mogą wprowadzić do odpowiednich komórek nerwowych wiele różnych genów, w tym gen dekarboksylazy glutaminianowej (glutamic acid decarboxylase, GAD), neurturyny (NTN) czy dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych. Ważnymi właściwościami wirusa AAV-2 jest zdolność zakażania komórek dzielących się oraz względną dużą powi-

nowactwo do OUN, co czyni go idealnym wektorem, zakażającym wybiórczo neurony bez zajęcia sąsiadujących komórek glejowych.

GAD jest enzymem odpowiedzialnym za przekształcenie kwasu glutaminowego, występującego w dużych ilościach w mózgu, w GABA, główny neuroprzekaźnik hamujący w OUN. Wprowadzenie genu GAD do jądra niskowzgórzowego (w obu półkulach mózgu) miałoby na celu zwiększenie ilości GABA, którego poziom w chorobie PD ulega znacznemu obniżeniu, a to z kolei pozwoliłoby zmniejszyć zaburzenia ruchowe u chorych. Badania przedkliniczne potwierdziły skuteczność tej metody na zwierzętach. Badania kliniczne z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z PD, wykazały zaledwie 10,4% poprawę czynności ruchowych ocenianych za pomocą klinicznej skali oceny w porównaniu z grupą kontrolną [29].

Neurturyna należy do rodziny czynników neurotroficznych pochodzących z komórek gleju. W badaniach przedklinicznych wykazano, że NTN wspomaga czynność i zwiększa przeżywalność neuronów dopaminergicznych, poprawiając funkcje neurologiczne [21]. AAV2-NTN podawano chorym do skorupy w celu potencjalnej modyfikacji naturalnego przebiegu choroby przez zapobieganie obumieraniu neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej i zwiększenie aktywności dopaminergicznej układu nigrostriatального. Badania kliniczne pierwszej fazy wykazały bezpieczeństwo i dobrą tolerancję tej postaci terapii oraz poprawę funkcji motorycznych [32]. W drugiej fazie badań klinicznych nie zaobserwowano znaczącej poprawy objawów ruchowych według skali UPDRS u pacjentów z PD [31].

PODSUMOWANIE

Przeprowadzona analiza potencjalnych przyszłych terapii, sugeruje pewien postęp w leczeniu choroby Parkinsona. Pojawiające się nowe związki są coraz bardziej skuteczne w zwalczaniu objawów choroby, dają więc nadzieję na wydłużenie i poprawę jakości życia pacjentów. Mimo to nadal oczekuje się na lek, który zlikwidowałby przyczynę choroby, spowolnił jej postęp czy chociażby zapewnił działanie przeciwparkinsonowskie przez cały dzień, nie powodując przy tym dyskinez lub innych działań niepożądanych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Alexander G.E., Crutcher M.D.: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.*, 1990; 13: 266-271
- [2] Bara-Jimenez W., Sherzai A., Dimitrova T., Favit A., Bibbiani F., Gillespie M., Morris M.J., Mouradian M.M., Chase T.N.: Adenosine A2A receptor antagonist treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 2003; 61: 293-296
- [3] Berg D., Godau J., Trenkwalder C., Eggert K., Csoti I., Storch A., Gasparini F., Hariry S., Johns D., Gomez-Mancilla B.: A randomized,

controlled trial evaluating AFQ056 in reducing levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorder Society Meeting 2011 Late breaking abstracts*: 3

- [4] Bonuccelli U., Del Dotto P., Rascol O.: Role of dopamine receptor agonists in the treatment of early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2009; 15 (Suppl. 4): S44-S53

- [5] Caccia C., Maj R., Calabresi M., Maestroni S., Faravelli L., Curatolo L., Salvati P., Fariello R.G.: Safinamide: from molecular

- targets to a new anti-Parkinson drug. *Neurology*, 2006; 67 (Suppl. 2): S18-S23
- [6] Chahine L.M., Stern M.B.: Rasagiline in Parkinson's disease. *Int. Rev. Neurobiol.*, 2011; 100: 151-168
- [7] Drabczyńska A., Zygmunt M., Sapa J., Filipiek B., Müller C.E., Kieć-Kononowicz K.: Antiparkinsonian effects of novel adenosine A2A receptor antagonists. *Arch. Pharm.*, 2011; 344: 20-27
- [8] Fahn S.: The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2008; 23 (Suppl. 3): S497-S508
- [9] Fernandez H.H.: Updates in the medical management of Parkinson disease. *Cleve. Clin. J. Med.*, 2012; 79: 28-35
- [10] Fredholm B.B., Svenningsson P.: Adenosine-dopamine interactions: development of a concept and some comments on therapeutic possibilities. *Neurology*, 2003; 61 (Suppl. 6): S5-S9
- [11] Gandhi S., Vaarmann A., Yao Z., Duchon M.R., Wood N.W., Abramov A.Y.: Dopamine induced neurodegeneration in a PINK1 model of Parkinson's disease. *PLoS One*, 2012; 7: e37564
- [12] Gołmbiowska K., Dziubina A.: Striatal adenosine A2A receptor blockade increases extracellular dopamine release following L-DOPA administration in intact and dopamine-denervated rats. *Neuropharmacology*, 2004; 47: 414-426
- [13] Grégoire L., Morin N., Ouattara B., Gasparini F., Bilbe G., Johns D., Vranesic I., Sahasranaman S., Gomez-Mancilla B., Di Paolo T.: The acute antiparkinsonian and antidyskinetic effect of AFQ056, a novel metabotropic glutamate receptor type 5 antagonist, in L-Dopa-treated parkinsonian monkeys. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2011; 17: 270-276
- [14] Grondin R., Bédard P.J., Hadj Tahar A., Grégoire L., Mori A., Kase H.: Antiparkinsonian effect of a new selective adenosine A2A receptor antagonist in MPTP-treated monkeys. *Neurology*, 1999; 52: 1673-1677
- [15] Harris J.M., Neustadt B.R., Zhang H., Lachowicz J., Cohen-Williams M., Varty G., Hao J., Stamford A.W.: Potent and selective adenosine A2A receptor antagonists: [1,2,4]-triazolo[4,3-c]pyrimidin-3-ones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011; 21: 2497-2501
- [16] Hauser R.A.: Future treatments for Parkinson's disease: surfing the PD pipeline. *Int. J. Neurosci.*, 2011; 121 (Suppl. 2): 53-62
- [17] Hauser R.A.: IPX066: a novel carbidopa-levodopa extended-release formulation. *Expert. Rev. Neurother.*, 2012; 12: 133-140
- [18] Hauser R.A., Ellenbogen A.L., Metman L.V., Hsu A., O'Connell M.J., Modi N.B., Yao H.M., Kell S.H., Gupta S.K.: Crossover comparison of IPX066 and a standard levodopa formulation in advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2011; 26: 2246-2252
- [19] Hauser R.A., Hubble J.P., Truong D.D., The Istradefylline US-001 Study Group: Randomized trial of the adenosine A2A receptor antagonist istradefylline in advanced PD. *Neurology*, 2003; 61: 297-303
- [20] Heldman E., Kushnir E.: Alleviating late motor complications of Parkinson's disease by a continuous dopaminergic treatment with transdermal delivery of L-DOPA Pro-drug. https://www.michaeljfox.org/foundation/grant-detail.php?grant_id=225 (07.11.2012).
- [21] Herzog C.D., Dass B., Holden J.E., Stansell J.3rd, Gasmi M., Tuszyński M.H., Bartus R.T., Kordower J.H.: Striatal delivery of CERE-120, an AAV2 vector encoding human neurturin, enhances activity of the dopaminergic nigrostriatal system in aged monkeys. *Mov. Disord.*, 2007; 22: 1124-1132
- [22] Jarvis M.F., Jackson R.H., Williams M.: Autoradiographic characterization of high-affinity adenosine A2 receptors in the rat brain. *Brain Res.*, 1989; 484: 111-118
- [23] Jenner P.: A2A antagonists as novel non-dopaminergic therapy for motor dysfunction in PD. *Neurology*, 2003; 61 (Suppl. 6): S32-S38
- [24] Kalinderi K., Fidani L., Katsarou Z., Bostantjopoulou S.: Pharmacological treatment and the prospect of pharmacogenetics in Parkinson's disease. *Int. J. Clin. Pract.*, 2011; 65: 1289-1294
- [25] Kanda T., Jackson M.J., Smith L.A., Pearce R.K., Nakamura J., Kase H., Kuwana Y., Jenner P.: Adenosine A2A antagonist: a novel antiparkinsonian agent that does not provoke dyskinesia in parkinsonian monkeys. *Ann. Neurol.*, 1998; 43: 507-513
- [26] Le Moine C., Bloch B.: D1 and D2 dopamine receptor gene expression in the rat striatum: sensitive cRNA probes demonstrate prominent segregation of D1 and D2 mRNAs in distinct neuronal populations of the dorsal and ventral striatum. *J. Comp. Neurol.*, 1995; 355: 418-426
- [27] LeWitt P.A., Ellenbogen A., Chen D., Lal R., McGuire K., Zomorodi K., Luo W., Huff F.J.: Actively transported levodopa prodrug XP21279: a study in patients with Parkinson disease who experience motor fluctuations. *Clin. Neuropharmacol.*, 2012; 35: 103-110
- [28] LeWitt P.A., Hauser R.A., Lu M., Nicholas A.P., Weiner W., Coppard N., Leinonen M., Savola J.M.: Fipamezole in the treatment of dyskinesia in advanced Parkinson's disease (FJORD study). *Mov. Disord.*, 2010; 25 (Suppl. S2): S300
- [29] LeWitt P.A., Rezai A.R., Leehey M.A., Ojemann S.G., Flaherty A.W., Eskandar E.N., Kostyk S.K., Thomas K., Sarkar A., Siddiqui M.S., Tatter S.B., Schwab J.M., Poston K.L., Henderson J.M., Kurlan R.M. et al.: AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol.*, 2011; 10: 309-319
- [30] Lieberman O.S.: NeuroDerm Announces Positive Results of a Phase II Study of ND0611 Dermal Patch in Patients with Parkinson's Disease. <http://www.prnewswire.com/news-releases/neuroderm-announces-positive-results-of-a-phase-ii-study-of-nd0611-dermal-patch-in-patients-with-parkinsons-disease-133521818.html> (07.11.2012)
- [31] Marks W.J.Jr., Bartus R.T., Siffert J., Davis C.S., Lozano A., Boulis N., Vitek J., Stacy M., Turner D., Verhagen L., Bakay R., Watts R., Guthrie B., Jankovic J., Simpson R., Tagliati M., Alterman R., Stern M., Baltuch G., Starr P.A., Larson P.S., Ostrem J.L., Nutt J., Kieburtz K., Kordower J.H., Olanow C.W.: Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2010; 9: 1164-1172
- [32] Marks W.J.Jr., Ostrem J.L., Verhagen L., Starr P.A., Larson P.S., Bakay R.A., Taylor R., Cahn-Weiner D.A., Stoessl A.J., Olanow C.W., Bartus R.T.: Safety and tolerability of intraputamin delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial. *Lancet Neurol.*, 2008; 7: 400-408
- [33] Meshram C.M., Bhatt M., Chirileanu D., Stanzione V., Rossetti I.M., Anand R., Study 016 Investigators: Safinamide as add-on to levodopa improves motor function without worsening dyskinesia in patients with mid-late Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2010; 25 (Suppl. S2): S302 (Abstr.)
- [34] Missale C., Nash S.R., Robinson S.W., Jaber M., Caron M.G.: Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol. Rev.*, 1998; 78: 189-225
- [35] Morelli M., Carta A.R., Jenner P.: Adenosine A2A receptors and Parkinson's disease. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2009; 193: 589-615
- [36] Mori A., Shindou T.: Modulation of GABAergic transmission in the striatopallidal system by adenosine A2A receptors: a potential mechanism for the antiparkinsonian effects of A2A antagonists. *Neurology*, 2003; 61 (Suppl. 6): S44-S48
- [37] Pain S., Gochard A., Bodard S., Gulhan Z., Prunier-Aesch C., Chalon S.: Toxicity of MPTP on neurotransmission in three mouse models of Parkinson's disease. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2013; 65: 689-694
- [38] Park A., Stacy M.: Istradefylline for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2012; 13: 111-114

- [39] Phytopharm: Investigation of Cogane (PYM50028) in Early-stage Parkinson's Disease (CONFIDENT-PD). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01060878> (07.11.2012)
- [40] Pierri M., Vaudano E., Sager T., Englund U.: KW-6002 protects from MPTP induced dopaminergic toxicity in the mouse. *Neuropharmacology*, 2005; 48: 517-524
- [41] Preston Z., Lee K., Widdowson L., Freeman T.C., Dixon A.K., Richardson P.J.: Adenosine receptor expression and function in rat striatal cholinergic interneurons. *Br. J. Pharmacol.*, 2000; 130: 886-890
- [42] Rascol O., Brooks D.J., Melamed E., Oertel W., Poewe W., Stocchi F., Tolosa E., LARGO study group: Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*, 2005; 365: 947-954
- [43] Romanowska M., Komoszyński M.: Adenozyna – neuroprzekaznik i neuromodulator w centralnym układzie nerwowym. *Postępy Biochem.*, 2002; 48: 230-238
- [44] Rosin D.L., Hettinger B.D., Lee A., Linden J.: Anatomy of adenosine A2A receptors in brain: morphological substrates for integration of striatal function. *Neurology*, 2003; 61 (Suppl. 6): S12-S18
- [45] Salamone J.D.: Preladenant, a novel adenosine A(2A) receptor antagonist for the potential treatment of parkinsonism and other disorders. *IDrugs*, 2010; 13: 723-731
- [46] Savola J.M., Hill M., Engstrom M., Merivuori H., Wurster S., McGuire S.G., Fox S.H., Crossman A.R., Brotchie J.M.: Fipamezole (JP-1730) is a potent $\alpha 2$ adrenergic receptor antagonist that reduces levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2003; 18: 872-883
- [47] Schapira A.H.: Molecular and clinical pathways to neuroprotection of dopaminergic drugs in Parkinson disease. *Neurology*, 2009; 72 (Suppl. 7): S44-S50
- [48] Schapira A.H., Stocchi F., Borgohain R., Onofrj M., Bhatt M., Lorenzana P., Lucini V., Giuliani R., Anand R., Study 017 Investigators: Long-term efficacy and safety of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.*, 2013; 20: 271-280
- [49] Shastry B.S.: Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *Pharmacogenomics J.*, 2006; 6: 16-21
- [50] Shindou T., Nonaka H., Richardson P.J., Mori A., Kase H., Ichimura M.: Presynaptic adenosine A2A receptors enhance GABAergic synaptic transmission via a cyclic AMP dependent mechanism in the rat globus pallidus. *Br. J. Pharmacol.*, 2002; 136: 296-302
- [51] Skipper L., Liu J.J., Tan E.K.: Polymorphisms in candidate genes: implications for the current treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2006; 7: 849-855
- [52] Ślawek J.: Lewodopa w leczeniu choroby Parkinsona – wczoraj i dziś. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2012; 46: 63-75
- [53] Ślawek J., Bogucki A.: Dojelitowa postać lewodopy w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2010; 44: 396-403
- [54] Szabo S.T., Blier P.: Effects of the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine on norepinephrine and serotonin transmission in the rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, 2001; 25: 845-857
- [55] Visanji N.P., Orsi A., Johnston T.H., Howson P.A., Dixon K., Callizot N., Brotchie J.M., Rees D.D.: PYM50028, a novel, orally active, non-peptide neurotrophic factor inducer, prevents and reverses neuronal damage induced by MPP+ in mesencephalic neurons and by MPTP in a mouse model of Parkinson's disease. *FASEB J.*, 2008; 22: 2488-2497
- [56] Weinreb O., Amit T., Riederer P., Youdim M.B., Mandel S.A.: Neuroprotective profile of the multitarget drug rasagiline in Parkinson's disease. *Int. Rev. Neurobiol.*, 2011; 100: 127-149
- [57] Youdim M.B., Wadia A., Tatton W., Weinstock M.: The anti-Parkinson drug rasagiline and its cholinesterase inhibitor derivatives exert neuroprotection unrelated to MAO inhibition in cell culture and in vivo. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2001; 939: 450-458

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.